

# 氧化应激相关性疾病中线粒体机制的研究进展

龚晴丽 李雪 鲁严\*

(南京医科大学第一附属医院皮肤科, 南京 210029)

**摘要** 氧化应激是由体内生成的活性氧(reactive oxygen species, ROS)/活性氮(reactive nitrogen species, RNS)与抗氧化防御机制之间的平衡被打破引起的, 这与许多疾病的发病机理相关, 包括神经退行性病变、肿瘤、炎症性疾病等。而线粒体作为细胞代谢的中枢, 是其作用的主要靶细胞器, 氧化应激引起线粒体内脂质、蛋白质与核酸的损伤, 导致线粒体结构和功能的改变, 该文就线粒体在上述与氧化应激相关的疾病中改变的研究进展作一综述。

**关键词** 氧化应激; 线粒体; 神经退行性疾病; 肿瘤; 炎症

## Update of Mitochondrial Mechanism Under the Diseases Related to Oxidative Stress

Gong Qingli, Li Xue, Lu Yan\*

(Department of Dermatology, the First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

**Abstract** Oxidative stress is defined as the imbalance between the generation of reactive oxygen species (ROS) or reactive nitrogen species (RNS) and antioxidant defense system, which is implicated in the pathogenesis of a variety of disorders, including neurodegenerative diseases, cancer and inflammatory diseases. Mitochondria, as the center of cell metabolism, are the main targets. Lipids, proteins and nucleic acids within mitochondria are significantly damaged by oxidative stress, resulting in changes of mitochondrial structures and functions. This review focuses on the update of mitochondrial changes in the above mentioned diseases related to oxidative stress.

**Key words** oxidative stress; mitochondria; neurodegenerative diseases; tumor; inflammatory

在各种外因(如环境中有害物质、压力、紫外照射等)和内因(如缺血/再灌注、炎症等)影响下, 机体产生过多的活性氧(reactive oxygen species, ROS)/活性氮(reactive nitrogen species, RNS), 与抗氧化保护机制处于不平衡状态, 导致氧化应激的发生, 引起细胞与组织的损伤。与细胞死亡相关的一些疾病(如神经退行性病变、肿瘤、炎症等)都可有氧化应激的参与。线粒体作为真核生物进行能量代谢的主要

场所, 在自由基产生、细胞凋亡、衰老等生理病理活动中起到重要作用, 却又是氧化应激作用的重要靶细胞器。本文从氧化应激引起的线粒体结构改变与功能障碍入手, 对二者在神经退行性疾病、肿瘤、炎症性疾病发生、发展过程中的改变作一综述。

### 1 氧化应激引起的线粒体的融合与分裂

过去研究者们认为线粒体是静态的、圆形的细胞器, 在电镜下, 呈双层单位膜套叠而成的封闭性膜囊结构。然而, 随着三维成像技术的发展与应用, 线粒体在细胞内立体空间的形态特征得到关注, 被认为是一个高度动态的细胞器, 在氧化应激、细胞能量需求和细胞周期的影响下, 不断地发生融合与分裂, 在融合过程中线粒体网络化程度加强, 可呈网状结构, 在分裂过程中线粒体发生片段化, 可呈粒状或线状等结构。功能正常的细胞内线粒体的融合与

收稿日期: 2013-03-27 接受日期: 2013-06-17

国家自然科学基金(批准号: 81171517)和江苏省科技发展计划(批准号: BS2007072)资助的课题

\*通讯作者。Tel: 025-68136099, E-mail: luyan6289@163.com

Received: March 27, 2013 Accepted: June 17, 2013

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81171517) and the Science and Technology Social Development Plan of Jiangsu Province (Grant No.BS2007072)

\*Corresponding author. Tel: +86-25-68136099, E-mail: luyan6289@163.com

网络出版时间: 2013-09-11 14:20

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20130911.1420.004.html>

分裂保持平衡<sup>[1]</sup>。

研究表明, 多种蛋白质参与线粒体的融合与分裂。线粒体融合蛋白1(mitofusin 1, Mfn1)和线粒体融合蛋白2(mitofusin 2, Mfn2)参与线粒体外膜的融合, 视神经萎缩蛋白1(optic atrophy 1, Opa1)参与线粒体内膜的融合与嵴连接的调节; 动力相关蛋白1(dynammin-related protein 1, Drp1)是线粒体分裂必不可少的蛋白, 分裂蛋白1(fission protein 1, Fis1)、线粒体蛋白18(mitochondrial protein 18 kDa, MPT18)、线粒体分裂因子(mitochondrial fission factor, Mff)和神经节苷脂诱导的分化蛋白1(ganglioside-induced differentiation associated protein 1, GDAP1)均可调节线粒体分裂<sup>[2]</sup>。

氧化应激作用可调节上述蛋白质的表达水平以及这些蛋白质的翻译后修饰, 从而引起线粒体的分裂与细胞凋亡。Pletjushkina等<sup>[3]</sup>在培养的细胞中用过氧化氢处理来模拟氧化应激状态, 观察到线粒体发生分裂, 从网状向点状表型转换, 而且抗氧化剂可以阻止这一过程。而后Jahan等<sup>[4]</sup>又在用过氧化氢处理后的小脑颗粒神经元中观察到, 线粒体融合与分裂的改变是由于*Fis1*、*Drp1*和*Mfn1*的表达改变, 且参与线粒体融合的蛋白质的过表达阻止了线粒体分裂和细胞死亡。

氧化应激下线粒体膜通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, MPTP)开放, 膜电位崩溃, 导致Opa1溶蛋白性裂解, 促使线粒体分裂, 同时Drp1被募集到线粒体膜上, 发生小泛素相关修饰物(small ubiquitin-related modifier, SUMO)化修饰刺激线粒体的分裂与细胞凋亡<sup>[5]</sup>。并且*Bax*的表达可以加速这一过程, *Bcl-2*和*Bcl-xL*的表达却产生抑制作用<sup>[6]</sup>, 凋亡过程中线粒体发生分裂的同时, 超微结构也发生了变化, 细管状线粒体的嵴连接开放, 个别嵴融合, 这一改变导致了线粒体内细胞色素c(cytochrome c, Cyt-c)的释放, 促进细胞凋亡。但尚未有明确的机制来解释氧化应激是如何调节线粒体的融合与分裂。

## 2 氧化应激引起的线粒体功能障碍

在正常细胞中, 线粒体整合了能量产生和生物合成的分子途径, 维持氧化还原平衡, 调节细胞内钙信号并参与细胞死亡。

在氧化应激下, ROS主要来源于线粒体中的单胺氧化酶、呼吸链复合体I和复合体III以及细胞质中的NADPH氧化酶和黄嘌呤氧化酶。RNS主要是

由活性氧与一氧化碳结合产生, 在线粒体内通过钙敏感性的线粒体一氧化氮合酶(mitochondrial nitric oxide synthase, mtNOS)来产生一氧化氮, 与超氧阴离子或过氧亚硝基反应, 对线粒体内的敏感性靶分子产生不可逆的修饰, 从而诱导产生氧化或过氧亚硝基化应激反应<sup>[7]</sup>。ROS可以引起蛋白质、DNA、RNA的氧化与脂质过氧化反应。

在Caco-2/15细胞株中, 加入氧化剂铁-抗坏血酸盐处理, 与对照组和抗氧化剂处理组相比较发现线粒体的功能改变。高效液相色谱法测得的丙二醛水平增高提示脂质过氧化反应; 生物发光法测得ATP产量减少; 呼吸链复合体活性明显下降提示氧化磷酸化功能减弱; 共聚焦荧光显微镜下观察到线粒体内钙稳态调节异常; 高灵敏的酶联免疫吸附法测得的8-羟化脱氧鸟苷水平升高提示线粒体DNA(mtDNA)损伤; 蛋白质印迹法和RT-PCR测得Cyt-c和凋亡诱导因子(apoptosis inducing factor, AIF)上调, 线粒体转录因子(mtTFA、mtTFB1和mtTFB2)基因高表达<sup>[8]</sup>。

由此推断, ROS可能诱导线粒体内膜上心磷脂过氧化损伤, 导致呼吸链复合体及ATP合酶活性下降, 氧化磷酸化功能减弱, 最终使得ATP产量减少。同时, ROS引发线粒体内钙超载, 促进了心磷脂过氧化反应, 导致线粒体膜去极化, 影响MPTP的开放, 诱导AIF及Cyt-c释放入胞质, 启动caspase的级联活化, 最终由caspase-3启动凋亡<sup>[9]</sup>。由于mtDNA与电子传递链极度贴近, 且没有组蛋白的保护, 更容易受到ROS的攻击, 发生损伤, 导致呼吸链复合物的变性, 氧化磷酸化功能障碍, 并产生更多的ROS, 形成恶性循环。氧化应激下线粒体功能障碍不可能只由单一的机制来调节, 可能这一机制在复杂的功能网络中反而是多个恶性循环的结果<sup>[8]</sup>, 所以氧化应激下引发线粒体功能障碍的明确的机制有待进一步研究。

## 3 神经退行性疾病中线粒体致病机制

神经退行性疾病以在特定的大脑区域细胞死亡和神经元丢失增加为特点。以帕金森病(Parkinson's disease, PD)为例, 该病以进行性黑质中多巴胺能神经元丢失和 $\alpha$ -突触核蛋白的积聚为特点。与正常组相对照, 在PD病人大脑和1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶或鱼藤酮所致PD的小鼠模型中, 大脑黑质中不饱和游离脂肪酸减少, 脂质过氧化反应的标记物(丙二醛、4-羟基壬烯醛)和蛋白质氧化损伤

产物蛋白质羧基化合物增多, 幸存的多巴胺能神经元中mtDNA缺失<sup>[10]</sup>。1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶和鱼藤酮的神经毒性主要由氧化应激引起, 通过抑制复合体I的活性, 使ATP产量减少, ROS生成增多,  $\alpha$ -突触核蛋白积聚<sup>[11]</sup>。近几年来识别的一系列与PD相关基因(*PINK1*、*PARKIN*、*DJ-1*、*LRRK2*和*SNCA*)的突变与线粒体形态功能改变有着直接或间接的关系<sup>[12]</sup>。

*PINK1*是一种线粒体激酶, 其缺陷一方面抑制了复合体I的活性, 导致线粒体内ROS增多<sup>[13]</sup>, 另一方面使线粒体调节钙能力丧失, 导致线粒体内钙超载, 增多的ROS与线粒体内钙协同作用使MPTP开放, 促凋亡因子从线粒体内转位至细胞质中, 激发细胞凋亡<sup>[13]</sup>。*PINK1*与*PARKIN*可协同作用调节线粒体自噬, ROS作用下线粒体膜电位的丢失稳定了*PINK1*的表达, 使*PINK1*依赖的*PARKIN*募集到线粒体去极化膜上, 随后在*PARKIN*作用下一些线粒体蛋白(如Mfn1、Mfn2)泛素化激活了线粒体自噬<sup>[14]</sup>。而且在氧化应激作用下*PINK1*和*PARKIN*能够下调Mfn2和Opa1或是上调Drp1来促进线粒体分裂或是抑制线粒体融合<sup>[15]</sup>。*DJ-1*具有抗氧化、转录调节功能以及分子伴侣样活性, 与*PINK1*和*PARKIN*共同作用控制线粒体的功能、形态与自噬<sup>[16]</sup>。有研究表明, 积聚的 $\alpha$ -突触核蛋白可与线粒体结合, 通过稳定膜上的脂质包装, 抑制膜融合诱导线粒体分裂<sup>[17]</sup>。

在氧化应激影响, 任何*PINK1*、*PARKIN*或*DJ-1*的突变使线粒体自噬失败, ROS诱导的功能障碍的线粒体在细胞内聚集, 加重神经元内的氧化应激作用, 形成一个恶性循环, 导致PD的发生<sup>[18]</sup>。

氧化应激与线粒体功能障碍是神经退性疾病重要的参与者, 但氧化损伤与神经退行性病变, 线粒体功能障碍与神经退行性病变的因果关系仍需要进一步明确。

#### 4 肿瘤中线粒体致病机制

与神经退行性疾病情况相反, 肿瘤以细胞死亡途径被抑制, 能量代谢途径转换为特点。与正常细胞相比, 肿瘤细胞由于氧供不足, 代谢需求大和保护机制缺乏, 处于各种应激状态, 线粒体功能发生改变以适应肿瘤细胞增殖的需求, 其最重要的就是代谢的转换, 从正常细胞依赖的线粒体氧化磷酸化产能作用向糖酵解产能的转换, 即瓦伯格效应(Warburg effect), 而其关键过程就是使氧化磷酸化作用与线粒

体其他功能的分离, 解偶联蛋白2(uncoupling protein 2, UCP2)是重要的参与者<sup>[19]</sup>。

有研究表明, UCP2能够降低氧化应激水平来使肿瘤细胞适应氧化应激的环境<sup>[20]</sup>。一方面, 由ROS活化的UCP2可阻断p53蛋白的应答来帮助肿瘤细胞存活, 而UCP2发挥阻断作用的机制可能是改变线粒体膜电位, 或是打断ROS调节的p53蛋白的活化, 或是干扰p53蛋白转位至线粒体基质。另一方面, 正常细胞中含量丰富的p53蛋白通过泛素非依赖20S蛋白酶体途径快速降解, 但p53蛋白与NAD(P)H: 醌氧化还原酶1[NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1, NQO1]的结合可阻止上述降解过程。线粒体在解偶联状态时, 刺激了电子的转移, 促进了细胞内NADH向NAD<sup>+</sup>的转化与再循环, 促进了p53蛋白的降解, 由此推测UCP2还可通过20S蛋白酶体的降解途径来对抗p53蛋白的应答, 支持肿瘤细胞的生存<sup>[21]</sup>。

瓦伯格效应认为其能量代谢的转移仅局限在肿瘤细胞, 而新近提出的反向瓦伯格效应(Rreverse Warburg effect)认为肿瘤细胞产生的ROS被转移至毗邻的间质成纤维细胞, 引起间质成纤维细胞的氧化应激反应, 活化低氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF1- $\alpha$ )和核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B), 诱导细胞自噬和线粒体自噬的发生(图1), 由于线粒体的丢失, 间质成纤维细胞不得不参与糖酵解, 产生的高能量物质(如丙酮酸、乳酸、谷氨酸盐)被肿瘤细胞利用, 通过线粒体有氧代谢, 产生更多的ATP, 抑制肿瘤细胞凋亡。另外, 间质成纤维细胞产生的ROS引起基因突变, 使肿瘤细胞基因组不稳定, 加速肿瘤细胞与间质的共进化。同时间质成纤维细胞诱导邻近肿瘤细胞产生过氧化氢还原酶和p53诱导糖酵解和凋亡调节因子(TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator, TIGAR)等提高抗氧化防御<sup>[23]</sup>(图2)。

另一方面, 在原代人纤维母细胞、SV40诱导的小鼠恶变的前列腺癌、小鼠恶性腺瘤和肿瘤病人的样本中, 均观察到肿瘤坏死因子受体相关蛋白1(tumor necrosis factor receptor-associated protein 1, TRAP1)的过表达, 而在正常的细胞中无法测得<sup>[23-24]</sup>。这正是由于处于氧化应激状态的肿瘤细胞, 使得MPTP的开放更易被触发<sup>[25]</sup>, 但是过表达的TRAP1能直接作用于线粒体内膜的亲环素D(cyclophilin-D, Cyp-D), 使其失活, 抑制孔道的开放, 并授予多种类型的细胞在氧化应激下的耐受性, 这也是肿瘤细胞

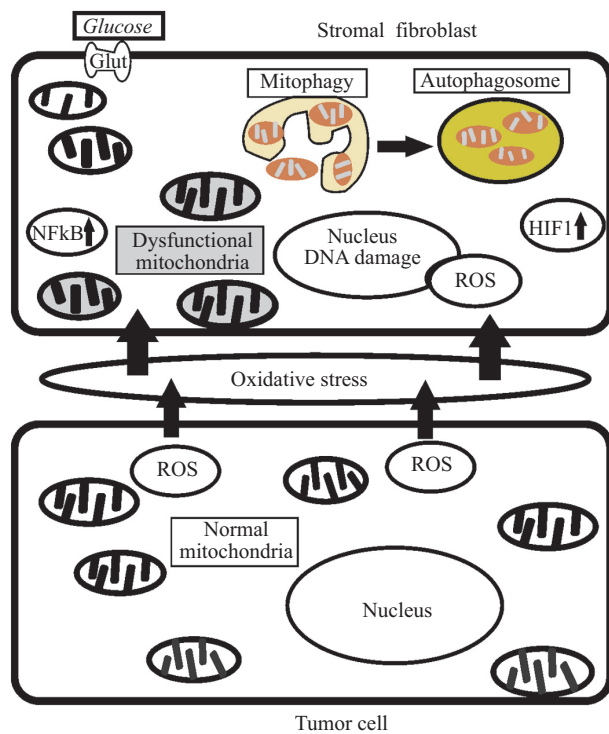


图1 肿瘤细胞引起毗邻的间质纤维细胞的氧化应激反应 (根据参考文献[22]作适当修改)

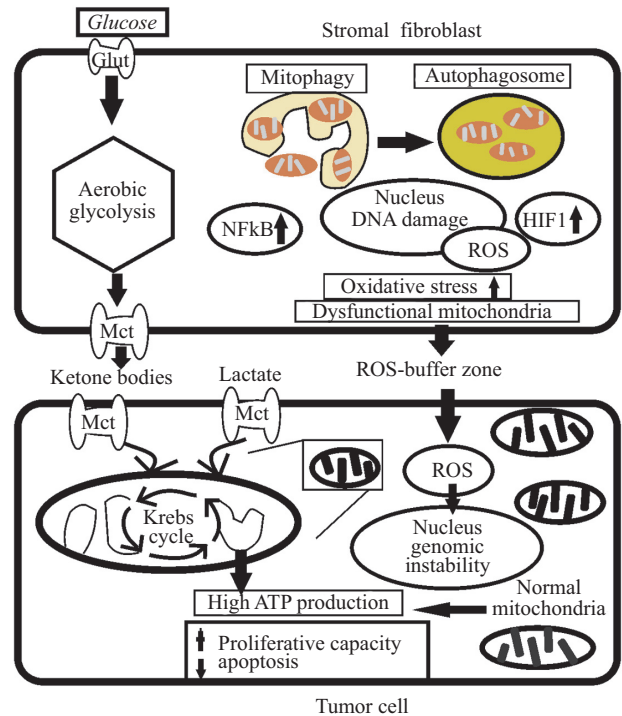
Fig.1 Tumor cells induce oxidative stress in adjacent stromal fibroblasts (modified from reference [22])

生存的重要机制<sup>[26]</sup>之一。

另外有证据表明, 肿瘤细胞产生的ROS引起的mtDNA突变会提高肿瘤细胞转移的潜能。Kulawiec等<sup>[27]</sup>通过建立乳腺癌细胞株的胞质杂种, 观察到携带突变mtDNA的胞质杂种与携带野生型未突变mtDNA的胞质杂种相比, 前者肺转移率明显增高。在Ishikawa等<sup>[28]</sup>的实验中观察到mtDNA突变使复合体I缺陷, 导致ROS产生增多, 上调了与细胞生存和血管生成相关的细胞核基因, 从而增加了肿瘤细胞转移的潜能。突变的mtDNA还能够激活PI3/Akt途径, 保护肿瘤细胞免受氧化应激导致的细胞死亡。但是在结肠癌组织中, 用高灵敏的随机突变捕获测试方法直接测得随机mtDNA的突变率比正常组织中的低, 这与氧化应激引起的胞嘧啶(cytosine, C)/鸟嘌呤(guanine, G)向胸腺嘧啶(thymine, T)/腺嘌呤(adenine, A)的转变减少有关, 尽管突变率低但仍与糖代谢转变相关<sup>[29]</sup>。

### 5 炎症性疾病中线粒体致病机制

氧化应激与线粒体功能障碍能刺激炎症反应的发生, 并加重炎症反应, 氧化应激诱导多蛋白的炎



间质成纤维细胞参与糖酵解为肿瘤细胞提供高能量物质以生成更多ATP, 并且它的ROS产物反过来导致肿瘤细胞基因组的不稳定性。Stromal fibroblasts provide tumor cells with high-energy nutrients through aerobic glycolysis to produce more ATP. ROS production in fibroblasts, in turn, promotes genomic instability in tumor cells.

图2 肿瘤细胞与间质细胞的代谢偶联 (根据参考文献[22]作适当修改)

Fig.2 The onset of tumor-Stroma metabolic coupling (modified from reference [22])

症复合物聚集形成炎性小体, 包括NOD样受体蛋白1 (Nod-like receptor protein 1, NLRP1)炎性小体、NOD样受体蛋白3(Nod-like receptor protein 3, NLRP3)炎性小体和黑素瘤缺乏因子2(absent in melanoma 2, AIM2)炎性小体等。炎性小体可被许多危险信号激活, 包括病原相关分子模式和细胞内压力(如氧化应激、钾外流和脂质的积聚)。最近的研究表明, 线粒体在调节固有免疫反应中具有重要作用<sup>[30]</sup>。

在氧化应激下, 线粒体激活炎性小体尤其是NLRP3炎性小体, 触发无菌性炎症反应。Bauernfeind等<sup>[31]</sup>证明, 线粒体来源的ROS是活化NLRP3炎性小体的关键, 活化的NLRP3炎性小体激发caspase-1调节的白介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )和白介素-18(interleukin-18, IL-18)前体的成熟, 并与细胞内的特异性受体结合, 扩大炎症反应。同时, 过多的ROS激活NF- $\kappa$ B系统<sup>[32]</sup>, 诱导IL-1 $\beta$ 和IL-18前体的表达。但是在慢性病程中, NF- $\kappa$ B信号通过诱导caspase-1抑制剂的表达抑制IL-1 $\beta$

分泌,形成的负反馈促进了炎症的消退<sup>[33]</sup>。

参与ROS诱导NLRP3炎性小体活化的机制尚不明确,但Zhou等<sup>[30]</sup>提出NLRP3炎性小体的激活是通过一条共同的通路,即ROS通路,其ROS主要来源于线粒体,这一结论的提出基于以下几方面的实验观察结果:使用鱼藤酮(复合体I抑制剂)、抗霉素A(复合体III抑制剂)和噻吩甲酰三氟丙酮(复合体II抑制剂)处理THP1人巨噬细胞后,观察到复合体I和复合体III来源的ROS刺激NLRP3炎性小体的活化及IL-1 $\beta$ 的分泌;使用自噬抑制剂3-甲基腺嘌呤处理THP1人巨噬细胞或下调自噬相关蛋白beclin-1和ATG5后,观察到损伤的线粒体聚集,ROS的生成增多,以及自发性NLRP3炎性小体的活化;通过shRNA介导的三种电压依赖性阴离子通道(voltage dependent anion channel, VDAC)亚型敲除,以及上调Bcl-2的表达使得VDAC部分关闭,观察到ROS的生成以及NLRP3炎性小体的活化受抑制;亚细胞分级研究发现静止期的NLRP3位于内质网结构上,当炎性小体活化时,NLRP3与凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing CARD, ASC)重新分布至细胞核周围,共定位于线粒体结合内质网膜(mitochondria-associated ER-membrane, MAM)结构上。

另外,根据Nakahira等<sup>[34]</sup>的实验结果推测,ROS激活NLRP3炎性小体的途径为,体内外危险信号刺激了VDAC介导的过量ROS的生成,同时ROS促使线粒体膜的通透性转换(mitochondrial permeability transition, MPT),MPT有利于线粒体解偶联使得产生更多的ROS,MPT后,NLRP3促进mtDNA释放入胞质,刺激了NLRP3炎性小体的活化及IL-18和IL-1 $\beta$ 的分泌,NLRP3炎性小体的活化又促使NLRP3与ASC共定位于MAM。线粒体自噬抑制了这一过程。

另一方面,Zhou等<sup>[35]</sup>证明还可通过调节硫氧还蛋白(thioredoxin, TRX)/硫氧还蛋白相互作用蛋白(thioredoxin interacting protein, TXNIP)的平衡来活化NLRP3炎性小体。已知的途径包括氧化应激下过多的ROS氧化TRX诱导TXNIP从复合体中解离<sup>[34]</sup>,TXNIP与NLRP3的亮氨酸富集重复(leucine-rich repeat, LRR)结构域结合,激活NLRP3炎性小体。

同时,氧化应激导致的线粒体功能障碍使得线粒体膜通透性增加,触发线粒体内危险相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)释放入细胞质内,激活炎性小体,引发局部和系统的炎

症反应。线粒体内的DAMPs包括mtDNA、神经酰胺和甲酰肽。胞质中mtDNA诱导炎性小体的机制尚不明确,但在多个病理情况下,已证实mtDNA是与Toll样受体9(Toll-like receptor 9, TLR9)结合触发炎症反应的<sup>[34]</sup>。此外,Vandanmagsar等<sup>[36]</sup>在巨噬细胞和脂肪组织中观察到,与脂毒性相关的高水平的神经酰胺激活了NLRP3炎性小体,可能是通过参与ROS依赖的TXNIP/NLRP3平衡的调节,诱导TXNIP的表达,激活了NLRP3炎性小体<sup>[37]</sup>,并且它能在线粒体膜上形成通道,促进线粒体内DAMPs的释放。而甲酰肽可能与甲酰化肽样受体1(formyl peptide receptor like-1, FPR1)结合,从而激活NLRP3炎性小体。

值得一提的是,线粒体不但能激发凋亡小体的集合,也能触发炎性小体蛋白复合物的集合,ROS对活化炎性小体与凋亡小体是必不可少的,但是决定线粒体炎性小体或是凋亡小体形成的机制尚不完全清楚。凋亡小体的形成需要Cyt-c从线粒体释放入胞质,目前还没有证据能证明Cyt-c参与炎性小体的活化,而且现在还不能排除是否还有其他不同的从受损线粒体释放的蛋白质参与炎性小体的活化。关于炎症性疾病中线粒体的改变需更进一步的研究。

## 6 小结与展望

综上所述,氧化应激下线粒体结构功能发生改变,功能障碍的线粒体能量产生减少,ROS增多,进一步加重了氧化应激反应,但是其发生机制尚不明确。在许多疾病的发生、发展中氧化应激引发的线粒体改变起到关键作用,然而它与疾病的因果关系及作用环节等仍存在争议,目前亟需进一步研究,为抗氧化剂在临床中的有效应用夯实基础。

## 参考文献 (References)

- 1 Twig G, Elorza A, Molina AJ, Mohamed H, Wikstrom JD, Walzer G, *et al*. Fission and selective fusion govern mitochondrial segregation and elimination by autophagy. *EMBO J* 2008; 27(2): 433-46.
- 2 Yoon Y, Galloway CA, Jhun BS, Yu T. Mitochondrial dynamics in diabetes. *Antioxid Redox Signal* 2011; 14(3): 439-57.
- 3 Pletjushkina OY, Lyamzaev KG, Popova EN, Nepryakhina OK, Ivanova OY, Domnina LV, *et al*. Effect of oxidative stress on dynamics of mitochondrial reticulum. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1757(5-6): 518-24.
- 4 Jahani-Asl A, Pilon-Larose K, Xu W, MacLaurin JG, Park DS, McBride HM, *et al*. The mitochondrial inner membrane GTPase, optic atrophy 1 (Opa1), restores mitochondrial morphology and promotes neuronal survival following excitotoxicity. *J Biol Chem* 2011; 286(6): 4772-82.

- 5 Wasiak S, Zunino R, McBride HM. Bax/Bak promote sumoylation of DRP1 and its stable association with mitochondria during apoptotic cell death. *J Cell Biol* 2007; 177(3): 439-50.
- 6 Brooks C, Wei Q, Feng L, Dong G, Tao Y, Mei L, *et al.* Bak regulates mitochondrial morphology and pathology during apoptosis by interacting with mitofusins. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(28): 11649-54.
- 7 Lacza Z, Puskar M, Figueroa JP, Zhang J, Rajapakse N, Busija DW. Mitochondrial nitric oxide synthase is constitutively active and is functionally upregulated in hypoxia. *Free Radic Biol Med* 2001; 31(12): 1609-15.
- 8 Taha R, Seidman E, Mailhot G, Boudreau F, Gendron FP, Beaulieu JF, *et al.* Oxidative stress and mitochondrial functions in the intestinal Caco-2/15 cell line. *PLoS One* 2010; 5(7): e11817.
- 9 Paradies G, Petrosillo G, Paradies V, Ruggiero FM. Role of cardiolipin peroxidation and Ca<sup>2+</sup> in mitochondrial dysfunction and disease. *Cell Calcium* 2009; 45(6): 643-50.
- 10 Seet RC, Lee CY, Lim EC, Tan JJ, Quek AM, Chong WL, *et al.* Oxidative damage in Parkinson disease: Measurement using accurate biomarkers. *Free Radic Biol Med* 2010; 48(4): 560-6.
- 11 González-Polo RA, Soler G, Rodríguezmartín A, Morán JM, Fuentes JM. Protection against MPP<sup>+</sup> neurotoxicity in cerebellar granule cells by antioxidants. *Cell Bio Int* 2004; 28(5): 373-80.
- 12 Dagda RK, Cherra SJ 3rd, Kulich SM, Tandon A, Park D, Chu CT. Loss of PINK1 function promotes mitophagy through effects on oxidative stress and mitochondrial fission. *J Biol Chem* 2009; 284(20): 13843-55.
- 13 Gandhi S, Wood-Kaczmar A, Yao Z, Plun-Favreau H, Deas E, Klupsch K, *et al.* PINK1-associated Parkinson's disease is caused by neuronal vulnerability to calcium-induced cell death. *Mol Cell* 2009; 33(5): 627-38.
- 14 Gegg ME, Cooper JM, Chau KY, Rojo M, Schapira AH, Taanman JW. Mitofusin 1 and mitofusin 2 are ubiquitinated in a PINK1/parkin-dependent manner upon induction of mitophagy. *Hum Mol Genet* 2010; 19(24): 4861-70.
- 15 Deng H, Dodson MW, Huang H, Guo M. The Parkinson's disease genes pink1 and parkin promote mitochondrial fission and/or inhibit fusion in *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(38): 14503-8.
- 16 Thomas KJ, McCoy MK, Blackinton J, Beilina A, van der Brug M, Sandebring A, *et al.* DJ-1 acts in parallel to the PINK1/parkin pathway to control mitochondrial function and autophagy. *Hum Mol Genet* 2011; 20(1): 40-50.
- 17 Kamp F, Exner N, Lutz AK, Wender N, Hegermann J, Brunner B, *et al.* Inhibition of mitochondrial fusion by  $\alpha$ -synuclein is rescued by PINK1, Parkin and DJ-1. *EMBO J* 2010; 29(20): 3571-89.
- 18 Vives-Bauza C, Zhou C, Huang Y, Cui M, de Vries RL, Kim J, *et al.* PINK1-dependent recruitment of Parkin to mitochondria in mitophagy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(1): 378-83.
- 19 Cortassa S, O'Rourke B, Winslow RL, Aon MA. Control and regulation of integrated mitochondrial function in metabolic and transport networks. *Int J Mol Sci* 2009; 10(4): 1500-13.
- 20 Dalla Pozza E, Fiorini C, Dando I, Menegazzi M, Sgarbossa A, Costanzo C, *et al.* Role of mitochondrial uncoupling protein 2 in cancer cell resistance to gemcitabine. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1832(10): 1856-63.
- 21 Khutornenko AA, Roudko VV, Chernyak BV, Vartapetian AB, Chumakov PM, Evstafieva AG. Pyrimidine biosynthesis links mitochondrial respiration to the p53 pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(29): 12828-33.
- 22 Pavlides S, Vera I, Gandara R, Sneddon S, Pestell RG, Mercier I, *et al.* Warburg meets autophagy: Cancer-associated fibroblasts accelerate tumor growth and metastasis via oxidative stress, mitophagy, and aerobic glycolysis. *Antioxid Redox Signal* 2012; 16(11): 1264-84.
- 23 Pütz SM, Vogiatzi F, Stiewe T, Sickmann A. Malignant transformation in a defined genetic background: Proteome changes displayed by 2D-PAGE. *Mol Cancer* 2010; 9: 254.
- 24 Leav I, Plescia J, Goel HL, Li J, Jiang Z, Cohen RJ, Languino LR, *et al.* Cytoprotective mitochondrial chaperone TRAP-1 as a novel molecular target in localized and metastatic prostate cancer. *Am J Pathol* 2010; 176(1): 393-401.
- 25 Baines CP, Kaiser RA, Purcell NH, Blair NS, Osinska H, Hambleton MA, *et al.* Loss of cyclophilin D reveals a critical role for mitochondrial permeability transition in cell death. *Nature* 2005; 434(7033): 658-62.
- 26 Kang BH, Plescia J, Song HY, Meli M, Colombo G, Beebe K, *et al.* Combinatorial drug design targeting multiple cancer signaling networks controlled by mitochondrial Hsp90. *J Clin Invest* 2009; 119(3): 454-64.
- 27 Kulawiec M, Owens KM, Singh KK. Cancer cell mitochondria confer apoptosis resistance and promote metastasis. *Cancer Biol Ther* 2009; 8(14): 1378-85.
- 28 Ishikawa K, Takenaga K, Akimoto M, Koshikawa N, Yamaguchi A, Imanishi H, *et al.* ROS-generating mitochondrial DNA mutations can regulate tumor cell metastasis. *Science* 2008; 320(5876): 661-4.
- 29 Ericson NG, Kulawiec M, Vermulst M, Sheahan K, O'Sullivan J, Salk JJ, *et al.* Decreased mitochondrial DNA mutagenesis in human colorectal cancer. *PLoS Genet* 2012; 8(6): e1002689.
- 30 Zhou R, Yazdi AS, Menu P, Tschopp J. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation. *Nature* 2011; 469(7329): 221-5.
- 31 Bauernfeind FG, Bartok E, Rieger A, Franchi L, Nunez G, Hornung V. Cutting edge: Reactive oxygen species inhibitors block priming, but not activation, of the NLRP3 inflammasome. *J Immunol* 2011; 187(2): 613-7.
- 32 Moodie FM, Marwick JA, Anderson CS, Szulakowski P, Biswas SK, Bauter MR, *et al.* Oxidative stress and cigarette smoke alter chromatin remodeling but differentially regulate NF-kappaB activation and proinflammatory cytokine release in alveolar epithelial cells. *FASEB J* 2004; 18(15): 1897-9.
- 33 Greten FR, Arkan MC, Bollrath J, Hsu LC, Goode J, Miething C, *et al.* NF-kappaB is a negative regulator of IL-1beta secretion as revealed by genetic and pharmacological inhibition of IKKbeta. *Cell* 2007; 130(5): 918-31.
- 34 Nakahira K, Haspel JA, Rathinam VA, Lee SJ, Dolinay T, Lam HC, *et al.* Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome. *Nat Immunol* 2011; 12(3): 222-30.
- 35 Zhou R, Tardivel A, Thorens B, Choi I, Tschopp J. Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation. *Nat Immunol* 2010; 11(2): 136-40.
- 36 Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, Galgani JE, Stadler K, Mynatt RL, *et al.* The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med* 2011; 17(2): 179-88.
- 37 Chen CL, Lin CF, Chang WT, Huang WC, Teng CF, Lin YS. Ceramide induces p38 MAPK and JNK activation through a mechanism involving a thioredoxin-interacting protein-mediated pathway. *Blood* 2008; 111(8): 4365-74.